



TITLE:

Testosterone Propionate投与後の ラット睪丸における組織学的なら びに組織動態論的研究

AUTHOR(S):

那須, 誉人

CITATION:

那須, 誉人. Testosterone Propionate投与後のラット睪丸における組織学的ならびに組織動態論的研究. 泌尿器科紀要 1979, 25(4): 345-354

ISSUE DATE:

1979-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122413>

RIGHT:

Testosterone Propionate 投与後のラット辜丸に おける組織学的ならびに組織動態論的研究

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

那 須 誉 人

HISTOLOGICAL AND TISSUE KINETIC STUDIES OF THE TESTOSTERONE PROPIONATE TREATED RAT TESTIS

Takahito NASU

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan

(Director: Prof. J. Sakatoku)

To examine the changes occurring in the testis in the rebound phenomenon, adult male Wistar rats were treated with 0.3 mg of testosterone propionate (TP) daily for 39 days.

Observations were made at 0, 13, 26, 52 and 78 days following the TP treatment. The response of the testis was investigated histologically and was also analyzed using the tissue kinetic technique.

No obvious changes in body weight observed but the testicular weight of the TP treated rats was half that of the control testis by the time TP treatment was terminated. However, from that time onward, the testicular weight started to increase. By the 78th day it was heavier than that of control.

The weight responses of the seminal vesicle and prostate were just the reverse of that displayed by the testicle.

The histological changes in TP treated rats were as follows: Soon after treatment, the diameter of the seminiferous tubule decreased and the spermatids were either absent or present in small numbers.

No histological changes were seen in the seminiferous epithelium and Sertoli cells in themselves. The interstitial tissue was atrophic.

The test group recovered from any TP induced changes, that is, there were no histological differences between the group on the 78th day after treatment and the control group.

Spermatogenesis was measured by determining the relative number of germ cells in round tubular cross sections at stage VII of the seminiferous epithelium cycle. The relative number of type A spermatogonia and preleptotene spermatocytes remained similar to the control value in rats with maximal testicular atrophy due to TP treatment. When the TP injections were terminated, the relative numbers of pachytene spermatocytes and step 7 spermatids were 70% and 51% of the control group, respectively.

However, 78 days after TP treatment, the relative number of pachytene spermatocytes and step 7 spermatids were 120% and 160% of the control group, respectively. These changes demonstrate the "rebound phenomenon".

Autoradiographic study using ^3H -thymidine revealed that there was no great difference in the duration of seminiferous epithelium cycle between the TP treated group and control group.

There was a slight distribution of the most advanced cells when the TP injections ended. In order to conclude that there were definite changes in the duration of the spermatogenesis, it is necessary to conduct a more precise experiment.

It can be concluded from these observations that TP injection to adult male Wistar rats induced

the "rebound phenomenon"; the most remarkable changes were seen in the relative number of pachytene spermatocytes and spermatids.

緒 言

ホルモンの spermatogenesis に与える影響については多くの研究がなされているが、個体にアンドロゲンを投与すると、下垂体よりのゴナドトロピンの分泌が抑制され、雄では精細管内の造精機能が一時的に低下し、精液所見においても精子数の減少が認められる。しかし投与を中止すると、抑制されていた下垂体ゴナドトロピン分泌能は急激に高まり、造精機能もアンドロゲン投与前以上に亢進する。これがいわゆる「rebound phenomenon」「はねかえり現象」である。そして男性不妊患者の造精機能障害に対する治療法としてこの「はねかえり現象」を利用した内分泌的治療法が行なわれており、古くは Heckel ら¹⁾, Heller ら²⁾, 酒徳³⁾ の報告があり最近では Lamensdorf ら⁴⁾ の報告がある。この療法は男子不妊患者の最終的治療法として重要な意義をもち、かつ本法の有用性についての評価は最近また高くなっている。

アンドロゲンの spermatogenesis に与える影響および rebound phenomenon に関する動物実験も数多く行なわれており 1950 年 Luding⁵⁾ の生後 30 日、60 日の雄ラットにおける実験でも少量のアンドロゲンを投与した場合 spermatogenesis は抑制されるが、大量のアンドロゲンを投与した場合には spermatogenesis は抑制されないことが報告されている。また 1974 年 Berndtson ら⁶⁾ の報告では testosterone (以後 T と略す)、および testosterone propionate (TP と略す) を投与したとき pachytene spermatocyte, step 7 spermatid の減少を認めている。

本研究は上記の実験報告を基に成熟雄ラットにアンドロゲン (TP) を投与して睪丸の萎縮をおこさせ、投与中止後の変化を睪丸、副性器重量、および睪丸の組織学的変化について検索しあわせて ³H-thymidine autoradiography を利用して、この「はねかえり現象」がおこるときの spermatogenesis の分裂速度の検討を行なった。

材料および方法

実験材料

生後 10~12 週の Wistar 系の成熟ラット 30 匹を用い、15 匹を無処置対照群とし残り 15 匹を 3 匹ずつ 5 群に分け処置群とした。処置群のラットに TP (製品名：エナルモン、帝国臓器製薬株式会社) 0.3 mg を 0.2 ml

のオリーブ油に溶かし各処置群のラットに 0.3 mg ずつ 39 日間連日大腿部に皮下注射した。処置群は以下の 5 群に分けた。

- 1) 投与終了後、0 日で屠殺
- 2) 投与終了後、13 日後屠殺
- 3) 投与終了後、26 日後屠殺
- 4) 投与終了後、52 日後屠殺
- 5) 投与終了後、78 日後屠殺

屠殺はエーテル麻酔後大動脈より採血、出血死させた。無処置群も同様に 0 日、13 日後、26 日後、52 日後、78 日後にそれぞれ屠殺した。

実験方法

1) 重量測定

ラットの体重測定後、両側睪丸、前立腺、精囊腺を摘出しそれぞれの重量を測定した。

2) 組織学的検索

睪丸は Bouin 固定液にて 18 時間固定後中央部で矢状断し、脱水、パラフィン包埋後 4 μ で薄切し HE 染色、PAS 染色後検鏡した。

3) Cell count

Leblond ら⁷⁾ のラット精上皮サイクルの分類に従い睪丸 1 断面あたり正確に横断されている stage VII の精細管を 20 個選んだ。ただし移行期のものは除外した。各精細管において、① type A spermatogonia, ② preleptotene spermatocyte, ③ pachytene spermatocyte, ④ step 7 spermatid, ⑤ Sertoli cell, についてそれぞれの細胞数を算定した。そして各細胞数は Sertoli cell correction で補正した⁸⁾。

4) Autoradiography による検索

生後 10~12 週の Wistar 系成熟ラット 10 匹を 5 群に分けた。そしてすべてのラットに TP を 0.3 mg、39 日間連日注射後 2 匹ずつ 1) 投与終了直後、2) 投与終了後 13 日後、3) 投与終了後 26 日後、4) 投与終了後 52 日後、5) 投与終了後 78 日後に ³H-thymidine (1000 uci/ml) を体重あたり 1 μ Ci/g を腹腔内に注射し、1 匹は 3 時間後、残りの 1 匹は 13 日 3 時間後にそれぞれエーテル深麻酔で屠殺後ただちに睪丸を摘出し、Bouin 液にて固定、パラフィン包埋後、4 μ で薄切した。PAS-hematoxylin 染色後、乳剤 (富士フィルム製、タイプ ET-2F 光顕用) を塗布、約 4°C にて 1 週間暴露後、現象、定着しバルサム封入、1000 倍にて鏡検した。

成績

1) 睪丸重量の変化

各群のラットの体重増加率には有意差がないので両側睪丸重量の総重量のままで比較すると、TP 0.3mg/dayを39日間投与終了直後から78日後までの睪丸重量の変化および無投与対照群の睪丸重量の変化は Fig. 1

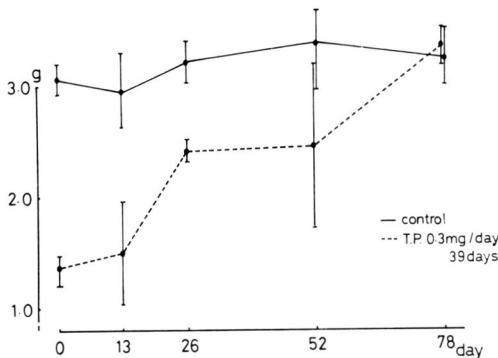


Fig. 1. Testicular weight.

のごとくである。TP 39日投与直後の睪丸重量は対照群と比較して約半分以下となるが、投与終了後からは急速に増加しはじめ78日後には対照群よりもわずかながら重量はふえている。

2) 副性器（前立腺および精囊腺）重量の変化

睪丸重量の変化とは逆に副性器重量はTP投与終了時には対照群の約1.5倍の重量であるがそれ以後は徐々に減少してゆき、78日後にはほぼ対照群と同様の重量となる (Fig. 2)。

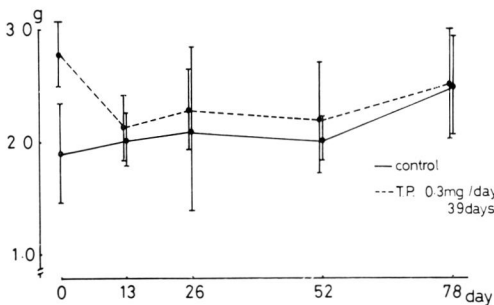


Fig. 2. The weight of seminal vesicle and prostate.

これはTP投与終了時にはそれまで血中Tが高値に維持されていたため、精囊腺がとくによくTに反応して大きくなり、投与終了直後には血中Tは「はねかえり現象」により従来より低値となり、その後徐々に正

常値まで回復するためにこのような変化が表われると思われる。

3) 睪丸の組織学的変化

TP 0.3mg/dayを39日間投与した直後にはその重量は対照群の約半分となっている。組織学的には①精細管の内径は著しく縮小している。しかし睪丸1断面あたりの精細管の数には変化はみられない。②精細管内の細胞のなかで変化の強いのは成熟した spermatid でその数は減少はしているがごく一部には残存している。また spermatocyte も減少しているが secondary spermatocyte への第2分裂期の分裂像も一部ではみられる。③精上皮細胞および Sertoli cell 自身の変性はみられず、巨細胞の出現、空胞形成も認められない。④間質は対照群に比較して萎縮しており Leydig cell の数も少し減少し、細胞自身も萎縮している。(Fig. 3, Fig. 4)。

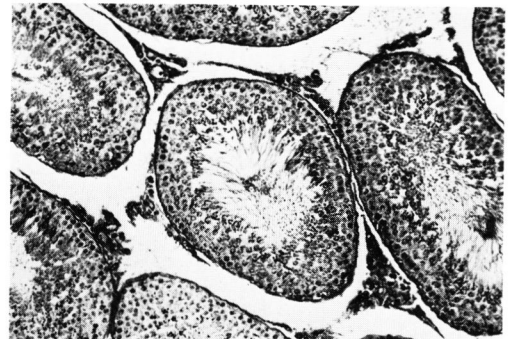


Fig. 3. A section of the testis of control group. PAS, $\times 100$.

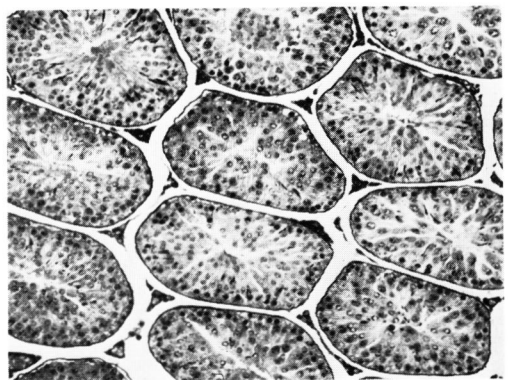


Fig. 4. A section of the testis of TP 0.3 mg 39 days treated rat. PAS, $\times 100$.

投与中止後からの変化には何ら特徴的なものはみられず、投与中止後78日目には、組織学的には対照群とほぼ同様の所見がみられ、精細管径は正常の大きさに戻り、成熟精細胞、精子の数も対照群と差はみられな

い (Fig. 5).

4) Stage VII の単位精細管あたりの各型細胞数の変化

① Type A spermatogonia: type A spermatogonia に関しては TP 処置群と対照群の間には有意の差は認めない (Fig. 6).

② Preleptotene spermatocyte: preleptotene spermatocyte も TP 処置群と対照群の間には有意差はみられない (Fig. 7).

③ Pachytene spermatocyte: pachytene spermatocyte は TP 投与直後, 処置群では対照群の約70%に減少し, それ以後は徐々に増加して52日後で対照群とほぼ同数となり78日後, 対照群での約120%となる. 52日目以外では投与群, 対照群間に有意の差を認める ($p < 0.01$) (Fig. 8).

④ Step 7 spermatid: step 7 spermatid は TP 投与直後は対照群の約51%に減少し, 投与後13日目以降に急激に増加しはじめ pachytene spermatocyte と同様に52日目にはほぼ正常に回復し78日後には対照群の

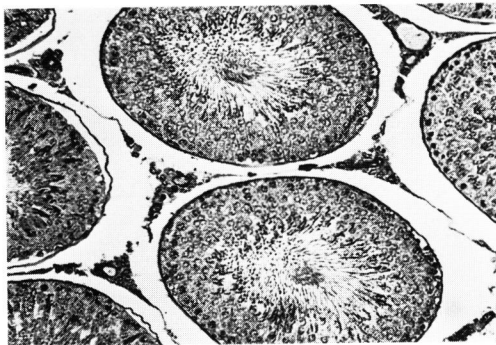


Fig. 5. A section of the testis at the 78th days after TP treatment ended. PAS, X 100.

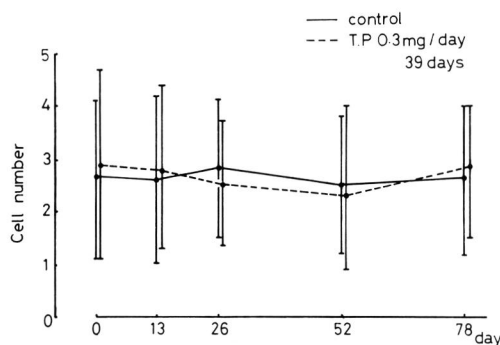


Fig. 6. Changes in the relative numbers of type A spermatocyte per tubular cross-section at stage VII of the cycle.

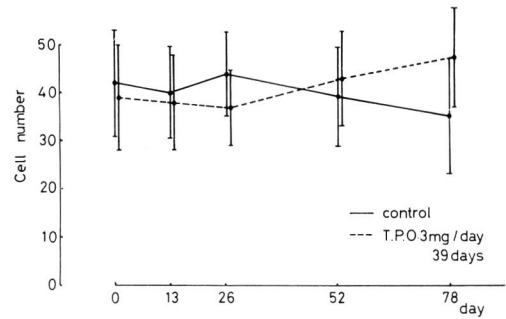


Fig. 7. Changes in the relative numbers of preleptotene spermatocyte per tubular cross-section at stage VII of the cycle.

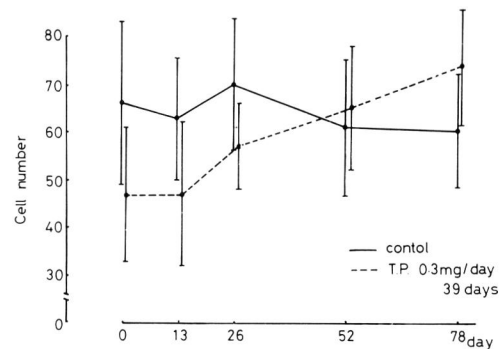


Fig. 8. Changes in the relative numbers of pachytene spermatocyte per tubular cross-section at stage VII of the cycle.

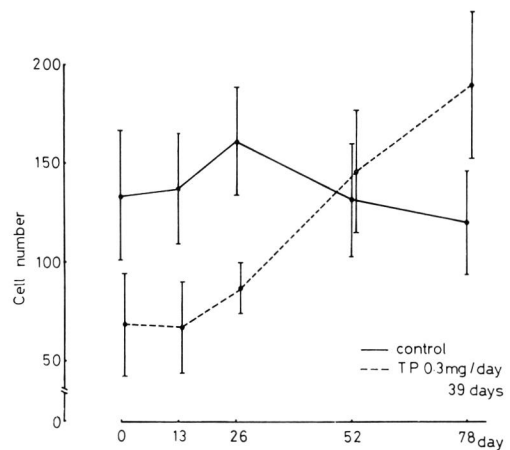


Fig. 9. Changes in the relative numbers of step 7 spermatid per tubular cross-section at stage VII of the cycle.

約160%となる。そして pachytene spermatocyte 同様 52日目以外では投与群間に有意の差を認める ($p < 0.01$) (Fig. 9).

以上の結果よりあきらかに「はねかえり現象」をおこしていると考えられる。

⑤ Step 19 spermatid: 今回算定はしなかったが、

TP 39日間投与終了時では Fig. 4 のごとくほとんど欠損しているが、完全に消失しているのではなくわずかながら存在しており78日目にはほぼ正常までに回復している。

5) Autoradiography による検索

それぞれの群におけるいわゆる most advanced cell

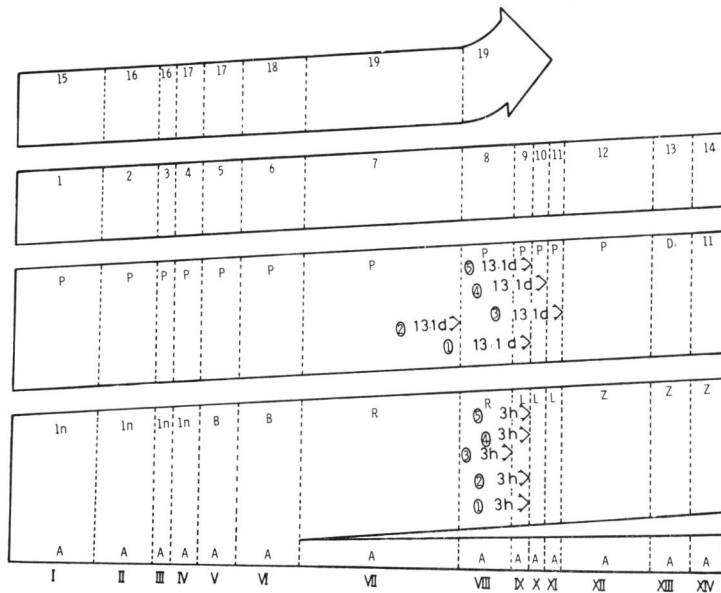


Fig. 10. Diagram showing with arrows the position of the most advanced labelled cells 3 hr (3h) and 13 days plus 3hr (13.1d) after injection of ^3H -thymidine in 5 group of animals:

- ① injected ^3H -thymidine soon after the TP treatment ended.
- ② injected ^3H -thymidine 13 days after the TP treatment ended.
- ③ injected ^3H -thymidine 26 days after the TP treatment ended.
- ④ injected ^3H -thymidine 52 days after the TP treatment ended.
- ⑤ injected ^3H -thymidine 78 days after the TP treatment ended.

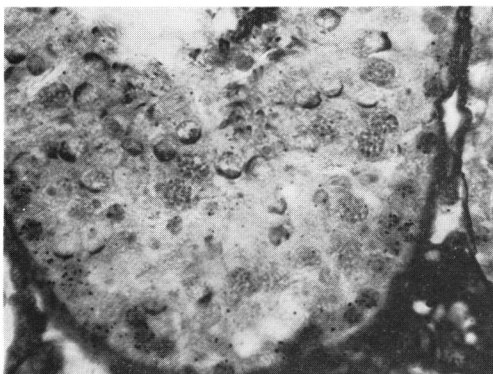


Fig. 11. 3hr. after ^3H -thymidine. The labelled cells are preleptotene primary spermatocyte of stage VII.



Fig. 12, 13 days 3hr. after ^3H -thymidine. The labelled cells are pachytene spermatocyte of stage VII.

をみると TP 0.3 mg 39日間連続投与直後 ^3H -thymidine 投与して3時間のものは stage IX の preleptotene spermatocyte, 13日後のものは同じく stage IX の pachytene spermatocyte であった。

TP 39日投与後13日経過した群ではそれぞれ stage IX, leptotene spermatocyte, stage VII の pachytene spermatocyte, 投与後26日経過した群ではそれぞれ stage VIII preleptotene spermatocyte, stage XI pachytene spermatocyte, 投与後52日経過した群においてはそれぞれ stage IX leptotene spermatocyte, stage X pachytene spermatocyte, 投与後78日経過した群ではそれぞれ stage IX leptotene spermatocyte, stage IX pachytene spermatocyte であった(Fig.10)。

2), 3) 群では多少のバラツキはあるが, 1), 4), 5) 群においては, 13日間のみ限り細胞の分裂速度には rebound phenomenon での回復期における異常は認められない。2), 3) 群については正確な分裂速度の計算はおこなっていないが most advanced cell でみえる限りでは多少 germ cell の分裂速度に変化があるのではないと思われるが, 結論を下すにはもう少し詳細な実験が必要であろう。なお Fig. 11 は 1) 群の ^3H -thymidine 投与3時間後の睪丸の autoradiography である。Preleptotene spermatocyte に銀粒子を認め, 13日3時間後の autoradiography である Fig. 12 では銀粒子は pachytene spermatocyte にみられる。

考 察

男性不妊の原因は病因論的にみると石神³⁾の統計では造精機能障害, 精路通過障害, 副性器障害, 性交不全があるがこのうち造精機能障害が最も多く, 全体の 89.8%を占めている。このうち大部分は原因不明のいわゆる特発性不妊と解すべきものであると考えられ, その不妊患者に対する内分泌療法の一つとして「はねかえり現象」を利用した治療法が古くは Heckel¹⁾, Heller²⁾, 酒徳³⁾により報告されている。1975年の Lamensdorf⁴⁾の報告ではこの療法で 29%の成功率をみると, 現在なお造精機能障害の患者への内分泌療法の1つとして大切なものである。

アンドロゲンおよびその他の造精能を抑制する因子を中心に若干の考察を加える。

I 造精能を抑制する因子とその影響

古くからアンドロゲンの睪丸および造精能に対する作用に関しては種々の実験が行なわれている。1950年 Luding⁵⁾は幼若ラットに適量の T を長期投与したときには睪丸重量は対照群と比較しその約35%に減少し,

組織学的には精細管の直径は小さくなり, 造精能をみると特に spermatocyte, spermatid を抑制することを報告している。1974年 Berndtson⁶⁾の成熟雄ラットを用いた実験では, 少量の T, TP, を polydimethylsiloxane capsule で 56日間投与すると, 睪丸重量は対照群の約45~50%となり, 組織学的には type A spermatogonia, preleptotene spermatocyte, は対照群との間に有意の差はみられないが, pachytene spermatocyte, step 7 spermatid は25~45%減少している。なお step 19 spermatid は極端に減少しているが少しは存在しており, 本実験の TP 0.3mg, 39日間連続投与直後とはほぼ同様の結果を示している。一方ヒトにおけるアンドロゲンの造精能に与える影響の組織学的報告としては1950年 Heller²⁾のヒトへの T 投与による造精能の抑制に関する報告がある。これによると睪丸生検の組織学的変化は以下のとおりである。

- 1) 精細管の大きさの縮小
- 2) 精細管の基底膜の硬化, および硝子化
- 3) 精子形成の停止
- 4) 精細管構成細胞の数的減少. 特に spermatid, spermatocyte は spermatogonia よりも早く消失する。

この結果は精細管の基底膜の変化を除けば, ラットによる実験結果とよく一致する。

その他の造精能を抑制するホルモンとしてはまずエストロゲンがある。エストロゲンが造精能を抑制することは古くから知られており, Feagans⁷⁾は primary spermatocyte の段階で maturation arrest がおこっているとし, 瀬畑⁸⁾はシリアンハムスターによる組織学的ならびに組織動態論的研究において, type B spermatogonia の段階における maturation arrest がおこることを示し, また精上皮細胞の分化速度の遅延を報告している。

つぎに下垂体を剔除した状態での精上皮および造精能については数多くの実験が行なわれているが, 1955年 Clermont⁹⁾の実験では, 成熟雄ラットにおいて, 下垂体剔除後3日目より spermatid に変化が現われ30日後には spermatid はごくわずかしみられず, pachytene spermatocyte は約1割に減少し resting spermatocyte は約30%となり, type B spermatogonia は約60%にまで減少する。またこの下垂体剔除したラットに, 種々のホルモンを投与してその造精能を観察した1967年の Clermont¹²⁾の実験において下垂体剔除後5日目よりラットに TP 3mg を投与した例では, すべての精細胞の数は正常より20~30%減までしか回復しないが, step 7 spermatid まで充分發育しており, この状態は非下垂体剔除ラットに TP 3mg を投与し

た群と同様であった。同じように下垂体剔除ラットに FSH, ICSH を投与した場合も、精細胞数は正常の 30~40%減の状態まで回復する。この実験のように、FSH, ICSH, T の欠乏した状態では本実験と異なりより未熟な細胞まで減少してしまい、たとえばあとから FSH, ICSH, T を投与しても正常の 70~80%までしか回復しないのは非常に興味ある事実である。本実験ではたとえ造精能を抑制する状態になっても、下垂体より FSH が分泌されていると推測され、そのため spermatogonia は減少しないが pachytene spermatocyte 以降の細胞が減少したとも考えられる。

ホルモン以外の睪丸の造精能に影響を与える因子としては、X線、温熱、化学物質、抗癌剤、不良栄養、ビタミン欠乏などについて数多くの報告があり詳細は略すが、そのおもなものについて、造精能の抑制の形式を文献的に考察してみる。

X線については多くの報告がなされているが、山本¹³⁾の報告では、精細胞の感受性は spermatogonia が最も強く、spermatocyte, spermatid がこれに次ぎ、逆に最も抵抗力が強いのは spermatozoa である。

抗癌剤の MMC についての Itagaki¹⁴⁾の報告では X線と同様の結果を示している。

また Tulassay ら¹⁵⁾による成熟雄ラットに *S. marrescens* endotoxin を投与した実験では、投与4日目に睪丸重量は約30%減少しそれ以降徐々に回復してゆく。組織学的には type A spermatogonia は影響をうけず、spermatocyte に変化が著しい。

これと異なり広川¹⁶⁾のエチオニン投与の実験では、精細胞中精子がエチオニンに対して一番感受性が強い。

またカドミウムに関しての蛭多¹⁷⁾の報告では、睪丸は萎縮し、組織学的には精細管は完全に破壊されている。

種々の障害をうけたときに比較的最後まで残るのが type A spermatogonia であるが Dym ら¹⁸⁾によれば type A spermatogonia にも reserve stem cell と renewing stem cell があり、障害をうけたとき reserve stem cell = type A spermatogonia が最も抵抗力が強く、回復時に分裂を開始するという。TP 投与により「はねかえり現象」をおこすときには本実験のごとく障害は type A spermatogonia にまでは至っていない。

つぎに造精能が抑制されたときの精細胞の分裂速度について検討してみる。

分裂速度の測定はおもに ³H-thymidine を用いて行なわれているが、ヒトに関しての Heller ら¹⁹⁾の実験では、ヒトに norethandrolene, chorionic gonadotropin

を投与すると spermatozoa の産生は抑制され、他の精細胞数も減少しているが、精上皮の発育速度は正常例と差異はみられない。

つぎにラットにおけるホルモンの精上皮細胞の分裂速度に与える影響に関しての Clermont ら²⁰⁾の成熟雄ラットを用いた実験では、正常群、下垂体剔除ラット群、下垂体剔除後 TP を投与した群、下垂体剔除後 chorionic gonadotropin を投与した群それぞれに ³H-thymidine を投与した精上皮の分裂速度計測の結果では4群間に差を認めていない。ただし下垂体剔除ラット群では step 9 spermatid 以降へは成長していないが、それまでの分裂速度は正常例と同じである。分裂速度はラットの系によって異なるが同系ラットではホルモンの影響の差はないとしている。本実験の autoradiography を用いた所見では前述のごとく、TP 投与終了後において少し分裂速度に変化があったのではないかと思わせる所見があるが、断定するにはもう少し詳細な実験が必要と思われ、また TP 投与終了後、52日目、78日目頃には、分裂速度には変化はみられない。

II spermatogenesis を抑制する因子がとれて spermatogenesis が再開するときの変化および時間について

1) 睪丸重量の変化

志田²¹⁾の Wistar 系ラットに TP を投与した実験で、投与終了後4週目では対照群の 80~90% で7週目からは対照群の約 110% となっている。本実験では TP 投与終了時には対照群の約50%となり、投与中止後から回復がみられ、78日には対照群より少し大きくなっており後述の組織的变化ともよく合致する。

2) 組織学的変化

まず動物では Desjardins ら²²⁾のウサギに T を与えた実験において PDS capsule で一定量の T を60日投与すると spermatozoa は消失し、type A spermatogonia, spermatocyte, step 6 spermatid はそれぞれ20%, 70%, 90% 減少し投与中止後75日目には正常通りの spermatogenesis がおこりそれぞれの細胞数も回復するが、T 60日投与後その32倍の T (この量は正常例に投与した場合 spermatogenesis を十分に保つ) を75日投与した例では spermatocyte, spermatid の数は増加するが、type A spermatogonia の数は増加せず、germ cell の数は結局正常の20%減の状態にまでしか回復しない。その状態は下垂体剔除ラットに T を投与したのとはほぼ同じ結果となっている。回復の過程でのそれぞれの精細胞の動態、時間との関係は不明である。

つぎにヒトの場合の Heller ら²⁾報告では、Tを24～99日投与直後の組織学的変化は前述のとおりであるが、投与終了後6カ月目の睪丸生検では、精上皮、間質細胞ともに正常に回復している。また Hecke ら¹⁾の報告では、睪丸生検所見において、T投与前に中等度造精機能低下あるいは spermatocyte の段階での maturation arrest のみられた組織が rebound 療法による治療後16週、22週、25週目にはほぼ正常の組織像となり、精子形成もおこなわれている。また精子数をみると、ほぼ1～2カ月後には「はねかえり現象」がみとめられる。

成熟雄ラットを用いた著者の実験では前述のごとく type A spermatogonia, preleptotene spermatocyte には著しい変化はみられないが、pachytene spermatocyte は対照群の70%に減少したのち、投与終了後26日目頃より増加がみられ以後加速的に増加してゆく。また step 7 spermatid についても投与終了時には対照群の約51%に減少しているが、spermatocyte と同様に投与終了後26日目頃より増加し、52日目にはほぼ対照群と同じとなる。78日目には対照群の約160%となり顕著な「はねかえり現象」がみられる。その時期もヒトの場合とほぼ一致する。

ホルモン以外の因子での造精能抑制後の回復の状態については一般に文献的報告は少ないが、山本²³⁾の Wistar 系ラットに ³²P を全身投与した実験では投与後3週間目に再生過程を認めているが、再生過程がどこから起ってくるかは不明である。

III はねかえり現象におけるホルモン動態について の考察

このいわゆる「はねかえり現象」におけるホルモン動態に少し文献的考察を加えてみる。

現在、下垂体睪丸間には negative feed back すなわち睪丸から分泌される性ステロイドが上位の中枢である間脳（視床下部）性上位中枢に作用し、性ステロイド分泌が増加したときにゴナドトロピン放出因子の放出を抑制しその結果、下垂体ゴナドトロピン分泌がコントロールされる機構が存在することが知られている。「はねかえり現象」も外因性のTが間脳下垂体組織に作用し FSH, LH の分泌が抑制され spermatogenesis の抑制がおこるためと考えられている。しかし Berndtson ら⁶⁾のラットにTを投与し FSH, LH, Tを測定した実験では LH, FSH の低下はみられるが血中Tは正常範囲であったことを報告しており、「はねかえり現象」も前述のような negative feed back だけでなく他の要因もあることを示唆している。

ヒトの例でもアンドロゲン投与で FSH, LH は低下

し、投与を中止すると FSH, LH は上昇することが知られている。そこで各ホルモンの spermatogenesis に与える作用についてであるが、まず LH は Leydig cell に特異的に作用しTを分泌させ、Tは精細管内に放出され spermatogenesis を開始させると考えられている。FSH は Sertoli cell に選択的に作用し、adenylate cyclase を活性化し、androgen binding protein を作ると思われている²⁴⁾。しかし FSH 単独では精上皮を刺激しないが Sertoli cell の成熟は促進させると考えられている。

Gomes ら²⁵⁾の実験では FSH がどの精上皮の細胞と関係があるか不明であるとしながらも、FSH 上昇時よりも FSH 下降時に分裂期の spermatocyte が多くみられるとしている。今回の実験では FSH, LH, Tは測定していないが、多くの文献よりアンドロゲンを投与して spermatogenesis が抑制されたときには、FSH, LH は低下していると思われている。pachytene spermatocyte の減少がみられていることも間接的証拠となるかもしれない。

結 語

Wistar 系成熟雄ラットに testosterone propionate 0.3 mg/day を39日間連続投与し、投与直後からの変化を検討した。

1) 体重は投与群および非投与群間において有意の差は認めなかったが睪丸重量は TP 投与終了時には投与群の半分以上に減少し、投与中止後は急速に増加しはじめ78日後には対照群よりわずかながら重量は増加した。

2) 副性器重量は逆に TP 投与終了時には対照群の1.5倍となっているが徐々に減少してゆき78日後にはほぼ対照群と同じとなった。

3) 睪丸の組織学的変化では TP 39日連続投与直後には精細管の直径は縮小し、精上皮細胞のうち精子細胞の減少が著しいがごく一部には残存している。精上皮細胞、Sertoli cell 自身の変性はみられない。間質は著しく萎縮している。しかしながら78日後にはこれらの組織学的変化は正常に回復している。

4) Stage VII の精細管内の細胞数を種類別に算定すると、type A spermatogonia には投与群、非投与群間に有意の差を認めず、preleptotene spermatocyte も同様である。pachytene spermatocyte は TP 投与終了時には対照群の約70%に減少し、それ以後徐々に増加し、78日後には対照群の120%となった。step 7 spermatid も同様に投与終了時には51%、78日目には160%となりいわゆる「はねかえり現象」を示した。

5) TP 投与終了後からの睪丸の autoradiography では精上皮細胞の分裂速度にはあまり変化がみられなかった。投与終了直後に少し, most advanced cell のばらつきがみられるが, 分裂速度に異常ありとするにはもう少し詳細な検討が必要とされる。

以上の事実より Wistar 系成熟ラットに testosterone propionate の投与によるいわゆる「はねかえり現象」がおこるときには pachytene spermatocyte および spermatid に著しい増減の変化がみられる。

稿を終るに臨み終始御指導ならびに御校閲を賜った恩師酒徳治三郎教授に深く感謝致します。また本研究に御指導, 御協力下さいました山口大学泌尿器科学教室および山口大学第2病理学教室の諸先生方に深謝します。

なお本論文の要旨は1978年11月16日第23回日本不妊学会学術総会において発表した。

文 献

- 1) Heckel, N. J., Rosso, W. A. and Kestel, L.: Spermatogenic rebound phenomenon after administration of testosterone propionate. *J. Clin. Endocrinol.*, **11**: 235~245, 1951.
- 2) Heller, C. G., Nelson, W. O., Hill, I. B. and Henderson, E.: Improvement in spermatogenesis following depression of the human testis with testosterone. *Fertil. and Steril.*, **1**: 415~422, 1950.
- 3) 酒徳治三郎: 男性ホルモンによる「はねかえり現象」 rebound phenomenon について. *京都医誌*, **9**: 133~137, 1958.
- 4) Lamensdorf, H., Compere, D. and Begley, G.: Testosterone rebound therapy in the treatment of male infertility. *Fertil. and Steril.*, **26**: 469~472, 1975.
- 5) Luding, D. J.: The effect of androgen on spermatogenesis. *Endocrinol.*, **46**: 453~481, 1950.
- 6) Berndtson, W. E., Desjardins, C. and Ewing, L. L.: Inhibition and maintenance of spermatogenesis in rats implanted with polydimethylsiloxane capsules containing various androgens. *J. Endocr.*, **62**: 125~135, 1974.
- 7) Leblond, C. P. and Clermont, Y.: Definition of the stages of the cycle of the seminiferous epithelium in the rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **55**: 548~573, 1952.
- 8) 石神襄次: 図説臨床産婦人科講座第10巻, 不妊, メジカルビュー社, 1978.
- 9) Feagans, W. M., Cavazos, L. F. and Ewald, A. T.: A morphological and histochemical study of estrogen-induced lesions in the hamster male reproductive tract. *Amer. J. Anat.*, **108**: 31~45, 1961.
- 10) 瀬畑 桂: シリアンハムスター睪丸に対する di-e, thylstilbestrol および testosterone propionate の影響に関する組織学的ならびに組織動態論的研究. *山口医学*, **24**: 81~93, 1975.
- 11) Clermont, Y. and Morgentaler, H.: Quantitative study of spermatogenesis in the hypophysectomized rat. *Endocrinol.*, **76**: 80~89, 1965.
- 12) Clermont, Y. and Harvery, S.: Effects of hormones on spermatogenesis in the rat. *Ciba. Found. colloq. Endocrinol.*, **16**: 173~196, 1967.
- 13) 山本 武: 実験的睪丸障害の研究, 第1編諸種薬品ならびに放射能の影響について. *泌尿紀要*, **7**: 53~72, 1961.
- 14) Itagaki, G.: Effect of Mitomycin-C on spermatogenesis of mice with reference to the dose relation between Mitomycin-C and X rays. *Arch. Histol. Jap.*, **30**: 497~514, 1969.
- 15) Tulassay, Z., Viczian, M., Bojthe, L. and Czeizel, A.: Quantitative histological studies on the injury of spermatogenesis induced by endotoxin in rats. *J. Reprod. Fert.*, **22**: 161~164, 1970.
- 16) 広川栄助: エチオニン投与時の白鼠精細管の組織学的ならびに組織化学的研究. *泌尿紀要*, **10**: 659~676, 1964.
- 17) 蛭多量令: 造精機能障害に関する実験的研究, 第1編諸種薬物の精細管におよぼす影響について. *泌尿紀要*, **12**: 1339~1353, 1966.
- 18) Dym, M. and Clermont, Y.: Role of spermatogonia in the repair of the seminiferous epithelium following X-irradiation of the rat testis. *Amer. J. Anat.*, **128**: 265~282, 1970.
- 19) Heller, C. G. and Clermont, Y.: Kinetics of the germinal epithelium in men. *Recent. Prog. Hormone Res.*, **20**: 545~575, 1964.
- 20) Clermont, Y. and Harvey, S. C.: Duration of the cycle of the seminiferous epithelium of normal, hypophysectomized and hypophysectomized-hormone treated albino rat. *Endo-*

crinol., 76: 80~89, 1965.

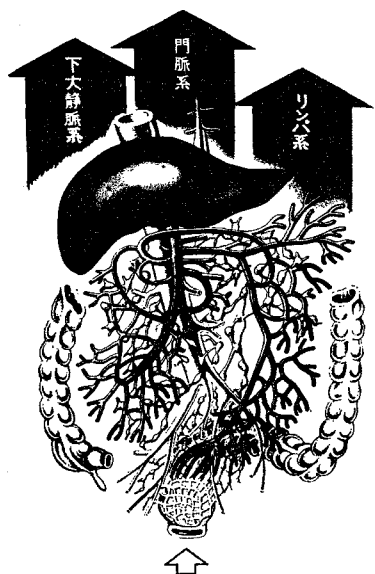
- 21) 志田圭三：新内科学大系，44巻内分泌疾患 V，中山書店：1974.
- 22) Desjardins, C., Ewing, L. L. and Irby, D. C.: Response of the rabbit seminiferous epithelium to testosterone administered via polidimethylsiloxane capsules, Endocrinol., 93: 450~460, 1973.
- 23) 山本 武：実験的睾丸障害の研究，第2編実験的 ^{32}P 体内照射障害による修復特に睾丸の造精能に関する病理組織学的研究，泌尿紀要，7: 203

~215, 1961.

- 24) Federman, D.: The Testis: The year in endocrinology 1975-1976. Plenum Publisher Co., 1976.
- 25) Gomes, W. R., Hall, R. W., Jain, S. K. and Boots, L. R.: Serum gonadotropin and testosterone levels during loss and recovery of spermatogenesis in rats. Endocrinol., 93: 800~809, 1973.

(1978年12月13日受付)

パイオニアの責任とたゆまざる研究によって、
ついに、フトラフルに四つの剤型が完成しました。



フトラフルズボ・ズボS
3つの吸収経路

抗悪性腫瘍剤 (FT-207)

フトラフル®

注	薬価	1管 1641円
カプセル	薬価	1カプセル 679 ²⁰ 円
ズボ [○] (新発売)	ズボS 薬価	1000mg 1個 2901 ⁵⁰ 円
	ズボ 薬価	750mg 1個 2461 ⁵⁰ 円
細粒 (新発売)	50% 1g	1555 ⁴⁰ 円
	40% 1g	1263 ³⁰ 円
	20% 1g	679 ²⁰ 円

健保適用



大鵬薬品工業株式会社

〒101 東京都千代田区神田司町2-9